Lane Medical Library

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité zu Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His)

Das Blutbild der splenectomierten weißen Ratten und ihre Bartonella-Einschlüsse in den roten Blutkörperchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Antonio San Martín
aus Trujillo (Perú)

Tag der Promotion: 15. 3. 1930

Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

296

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Friedrich.

Referenten: Prof. Dr. V. Schilling,

Prof. Dr. His.

In Dankbarkeit meinem lieben Bruder

Dipl. Ing. Luis A. San Martín

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153524_0252

Das Blutbild der splenectomierten weißen Ratten und ihre Bartonella-Einschlüsse in den roten Blutkörperchen.*

Nach dem langen Suchen und Forschen, nach den vielen Irrtümern, die bezüglich der Bedeutung der Milz begangen waren, ist man sich heute im wesentlichen darin einig geworden, daß die Milz ein Organ des lymphatischen Apparates darstellt, und daß sie eine wichtige Rolle spielt im Abwehrkampf gegen Infektionen durch ihren retikulären Anteil.

In zweiter Linie spielt die Milz eine große Rolle durch ihre direkte Beziehung zum roten Blutabbau und zum Blutgefäßapparat.

So ist es denn auch verständlich, daß die Milz als Organ bei allen Wirbeltieren vorkommt; eine Ausnahme bilden nur der Amphioxus und einige Myxinoiden. Und doch hat sich schon in alter Zeit erwiesen, daß eine Entfernung der Milz ohne Lebensbedrohung vorgenommen werden kann. Es ist vom Altertum her sogar bekannt, daß bei Schnelläufern die Milz entfernt wurde, um den Schmerz beim Schnellauf zu vermeiden. Daß eine Milzexstirpation von Tieren ohne Schaden ertragen wird, berichtet bereits Plinius. Der erste, der die Entfernung der Milz mit Erfolg vornahm, war Zaccarella im Jahre 1549. In seiner Dissertation aus dem Jahre 1692 berichtet Mappus über die Milzexstirpation. In Deutschland hören wir von der Milzoperation erstmals von Quittenbaum im Jahre 1826. Der Ausgang war ein letaler. In der nun folgenden Zeit wurde die Splenectomie nur selten in äußersten Fällen angewandt und dann zumeist mit schlechtem Erfolg. Sie unterblieb deshalb eine Zeit lang ganz, und sie wurde erst in neuerer Zeit, vor etwa 2 bis 3 Jahrzehnten, auf Grund von Tierexperimenten verbessert, wieder aufgenommen. Von einer eigentlichen Milzchirurgie kann man überhaupt erst in der Gegenwart sprechen.

Das Experiment spielt bei der Milzentfernung von jeher eine große Rolle. Hat es sich, wie erwähnt, schon frühzeitig gezeigt, daß die Entfernung des Organs, obwohl nur einfach angelegt, nicht lebensbedrohend ist, so wurden naturgemäß eifrige Unter-

* Diese Arbeit wurde bereits 1927 beendet, aber wegen Krankheit blieb sie längere Zeit im Manuskript liegen. Eine Mitteilung: Ueber die Bartonella-Anämie der Ratten" von Prof. Schilling u. San Martín (Perú) ist in der Klinischen Wochenschrift Heft 25, 1928 erschienen.

suchungen darüber angestellt, welche Veränderungen wenigstens im Organismus die Entfernung der Milz nach sich zieht. Die Versuche wurden an Tieren aller Art und aller Klassen vorgenommen. Derartige experimentelle Forschungen sind gerade in neuerer Zeit besonders eifrig betrieben worden. Die Ergebnisse dieser befruchtenden Arbeit sind äußerst interessant.

Ein Unterschied in der Entwicklung zwischen jugendlichen entmilzten und nicht entmilzten Tieren läßt sich nicht finden (Guido Tizzoni und A. Dastre). R. Tigerstedt konnte weder eine Hemmung noch eine Verzögerung des Wachstums bei solchen kurz nach der Geburt entmilzten Hunden nachweisen. Auch bei Untersuchungen, die sich über einen längeren Zeitabschnitt erstrecken, ist ein Unterschied zwischen splenectomierten und nicht splenectomierten Tieren nicht herauszufinden (L. Asher und Grossenbacher).

Bezüglich der einzelnen Veränderungen, die nach der Herausnahme der Milz im Organismus eintreten, gehen die Ansichten der einzelnen Autoren auseinander. Im Urin ließ sich nach einigen Autoren eine Veränderung bei jungen, nicht ausgewachsenen Tieren feststellen, was auch schon im Altertum bekannt war. Andere Autoren bestreiten dies. In neuerer Zeit hat Lauda bei splenectomierten Ratten Haematurie bezw. Haemoglobinurie gefunden. Auch Lepehne hat am 4. Tage nach der Entmilzung im Harn und in den Nieren der Ratten Haemoglobinurie und Eisenausscheidung nachgewiesen. Auch noch andere Autoren haben in gleicher Weise den charakteristischen Oxyhaemoglobinstreifen demonstriert. Grossenbacher hat nachgewiesen und Asher und Vogel bestätigen diese Angabe, daß das ausgeschiedene Eisen in den Faeces splenectomierter Hunde sowohl bei den mit Fleisch ernährten als auch bei den Hungertieren auf das doppelte Quantum der normalen Ausscheidung ansteigt. Donoff und Streuli haben an splenectomierten Ratten und Kaninchen, Vogel bei Kaninchen und Kurloff bei Meerschweinchen eine beschleunigte Atmung festgestellt. Indessen konnte Koda diese Aenderungen bei splenectomierten Hunden nicht finden.

Die meisten Beobachtungen auf Veränderungen nach Milzentfernung erstrecken sich naturgemäß auf das Blutbild. Pouchert glaubt bei entmilzten Tauben, Hunden und Katzen über-

haupt keine Veränderungen des Blutbildes wahrnehmen zu können. Derselben Ansicht sind Paton und Goodal auf Grund ihrer Untersuchungen bei Hunden und Kaninchen. Ebenso wenig stellen Port und Bittner bei Kaninchen und Kreuter bei Affen eine Veränderung fest.

Im Gegensatz zu diesen Autoren findet eine große Zahl von Forschern tatsächliche Veränderungen im Blute. Die meisten derartigen Befunde beschäftigen sich mit der Verschiebung der Zahl und dann vor allem im roten Blutbild.

Mallassez und Picard fanden bei Hunden, Bizzozero und Salviolio, Grigorescu und Tauber bei Hunden und Meerschweinchen eine vorübergehende Verminderung der roten Blutkörperchen sowie des Haemoglobins. Dasselbe haben Asher und Dubois festgestellt, Lauda stellt bei der Mehrzahl seiner Ratten ein rapides Absinken der roten Blutkörperchen und des Haemoglobins fest. Grossenbacher, Zimmermann, Vogel und Ashers Schüler Laudenbach haben die Experimente wiederholt und fanden ebenfalls, daß bei entmilzten Hunden nach einigen Monaten ein starkes Absinken der Zahl der roten Blutkörperchen und des Haemoglobins vorhanden war. Vulpius beobachtet bei seinen Experimenten an Ziegen und Kaninchen, daß die Verminderung der Blutkörperchen höchstens 20% beträgt, die innerhalb eines Monats wieder ausgeglichen wird. Umgekehrt zeigen die Versuche von Asher und Stollberg, daß eisenreich gefütterte Kaninchen nach der Milzexstirpation eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Haemoglobins aufweisen. Kurloff stellt an Meerschweinchen sogar eine Verdoppelung der Zahl fest.

Diese z. T. verschiedenartigen Angaben bezüglich der Blutzahl erklärt Gabbi dahin, daß die einzelnen Tierarten auf die Entmilzung verschieden reagieren.

Damit steht im Einklang das Verhalten des blutbildenden Systems im menschlichen Organismus. Dort versucht man sogar, diesen die Blutkörperchenzahl steigernden Effekt der Milzexstirpation bei den verschiedensten krankhaften Vorgängen sich zunutze zu machen.

Bezüglich der Qualität und der Morphologie des Blutbildes nach der Entmilzung ist zu erwähnen, daß Hirschfeld, Wei-

nert, Schilling, Huber und andere eine Ueberschwemmung mit Normoblasten orthochromatischen und polychromatischen Charakters nachweisen konnten, sodaß ein Vergleich mit dem Blutbild der Vögel aufgestellt wurde. Das Auffallendste aber ist und bleibt das Auftreten zahlreicher Kernrestgebilde und Jollikörper, die eigentlich nie mehr ganz verschwinden. In dem Auftreten dieser Jugendformen, der Normoblasten und Jollikörper, sieht Hirschfeld eine ganz ungewöhnliche Reizung des Knochenmarks.

Im weißen Blutbild ist nach den meisten Autoren eine Vermehrung der Gesamtzahl festgestellt worden. Hanke, Weinert, Massali und andere finden dazu noch eine relative bezw. absolute Lymphocytose, während nach Vogel, Dubois etc. die Zahl der Formelemente im Blute kaum verändert ist.

Die allgemeinen Reaktionen des Körpers im Anschluß an die Entmilzung sind nach anfänglichen Schwankungen bei den verschiedensten Tieren gutartige. Auch die Menschen erreichen nach Splenectomie ein hohes Alter (Noguchi, Schilling, Lubarsch). Nur die weißen Ratten bilden im Gegensatz zu allem bisher Gesagten eine eigentümliche Ausnahme in ihrem Verhalten nach der Splenectomie.

Als erster hat Emelianow eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen und eine Vermehrung der weißen angegeben. Am eingehendsten hat die Tatsache der nach Milzexstirpation entstehenden Anämie Lauda gewürdigt. Er fand eine schwere Anämie, die sich auffallenderweise durch starke Infektiosität und dazu noch durch ihre Uebertragbarkeit auszeichnete. Für diese eigenartige Anämie macht Lauda die Entmilzung an sich verantwortlich. Er mußte zu dieser Ansicht umso eher kommen, als die Anämie in der Regel prompt, d. h. 24 Stunden nach der Operation, auftritt. In wenigen Fällen stellt sie sich erst nach Verlauf kürzerer oder längerer symptomenloser Zeit ein. Die Infektiosität ergab sich aus dem fondroyanten Verlauf, in dem die Tiere oftmals schon nach 48 Stunden, häufig auch nach ungefähr 10 Tagen, eingingen. Blieben sie zunächst am Leben, so gingen sie sicher nach Verlauf von mehreren Monaten zugrunde. Eine Todesursache war oft nicht zu erkennen, von Erregern wurde nichts bekannt. Es mußte also die Entmilzung selbst als Ursache der Anämie und als Todesursache angesehen werden, zumal bei Ueber-

tragung der gleiche Effekt eintrat. Im gleichen Sinne fielen auch die Untersuchungen Lepehne's aus.

Diese Befunde Laudas wurden nun von Martin Mayer und seiner Schule in eigentümliche Bahnen gelenkt. Mayer hatte vor den Veröffentlichungen Laudas bei Ratten, die er mit Trypanosoma Rhodesiense geimpft und durch Bayer 205 wieder geheilt hatte, eine schwere Anämie auftreten sehen. Ihm war aber vor allem aufgefallen, daß einzelne Erythrocyten Einschlüsse aufwiesen, die in ihrer eigenartigen Stäbchenform eine große Aehnlichkeit aufwiesen mit der Stäbchenart der Bartonella bacilliformis. Diese Bartonella bacilliformis gilt als Erreger der peruanischen Krankheit ,die wegen ihres Fieberstadiums einerseits Oroyafieber oder Carrion'sche Krankheit, andererseits wegen ihrer warzenartigen Hautverdickungen Veruga peruviana benannt wird. Diese Krankheit verläuft hochinfektiös unter dem Bilde der schweren und schwersten Anämie und die verantwortlichen stäbchenförmigen Erreger finden sich nach Ausbruch der Krankheit als Einschlüsse in den Erythrocyten.

Mayer hat nun seine früheren Beobachtungen in Zusammenhang gebracht mit den Befunden Laudas und er hat, durch letztere angeregt, diese sonderbare Rattenanämie studiert. In der Tat fand er nach Milzexstirpation oder nach Unterbindung der Milzgefäße das Auftreten der gleichen Stäbchen und Kokken neben der Entstehung einer schweren Anämie wie bei der Verugakrankheit. Seine Tiere gingen ebenso wie die Versuchstiere Laudas im Verlauf der Erkrankung zugrunde oder aber sie heilten mit stark regeneratorischem Blutbild aus. Diese von Mayer erstmals bei Ratten gesehene Bartonellenart hat also neben ihrer Aehnlichkeit mit dem Verugaerreger die Eigentümlichkeit nur bei der weißen Ratte aufzutreten und zwar nur nach deren Entmilzung. Mayer nennt sie deshalb Bartonella muris ratti. Da gleichzeitig mit dem Auftreten dieser Innenkörper das Krankheitsbild der schweren Anämie mit ihren Folgen eintritt, hält sie Mayer für ihren Erreger und er erklärt bei der wesensgleichen schweren Anämie, die ja auch im Verlauf der Veruga auftritt, die Erreger beider Krankheiten für verwandt.

Aehnliche Gebilde in Form von Erythrocyteneinschlüssen sind vorher schon von Graham Smith im Blut von Maulwürfen

gesehen und dann von Brumpt als Grahamella talpae beschrieben worden. Diese Grahamella hat aber mehr bakterienartigen Charakter, sie ist auch stärker als die Bartonella, sodaß eine Identität zwischen beiden Arten erst noch erwiesen werden müßte.

Durch ihre erfolgreichen Untersuchungen haben Mayer und seine Mitarbeiter Borchardt und Kikuth gezeigt, daß die nach Lauda nach Milzexstirpation auftretende schwere Anämie mit Haemoglobinurie der Ratte als Aktivierung einer latenten Infektion, und zwar mit den beschriebenen stäbchenförmigen Parasiten, aufzufassen ist. Sie fanden bei gesunden und nicht entmilzten Ratten niemals diese Einschlüsse, sie konnten sie aber bei sämtlichen von ihnen entmilzten 150 Ratten regelmäßig nachweisen. Den parasitären Charakter der Einschlüsse konnte Borchardt noch dadurch beweisen, daß ihm eine therapeutische Umstimmung gelang. Er konnte durch kleine Dosen Neosalvarsan oder Arsalyt die Parasiten innerhalb 24 Stunden schlagartig aus dem Blut zum Verschwinden bringen. Dadurch bildeten sich die krankhaften Vorgänge wieder zurück, die Tiere gesundeten, sie waren also geheilt. Impfte er nun diese geheilten Tiere wieder, so entstand aufs neue das Krankheitsbild und die Einschlüsse wurden wieder sichtbar. Die gleiche Uebertragung gelang auf weiße Mäuse und Hamster, wenn sie entmilzt waren. (s. o.).

Diese eigenartigen Befunde Mayers regten zu eigenen Untersuchungen an. Es wurden 20 Ratten in einer Versuchsreihe verwendet. Dabei wurde die schon von Lauda beschriebene Anämie beobachtet; es wurde geachtet auf das Auftreten der Mayer'schen Einschlüsse, auf ihr Verhalten im Verlauf der Erkrankung und auf ihr Verhalten bei Heilung, und auf das Eintreten einer evtl. Spontanheilung. Des weiteren wurden Impfversuche auf gesunde Tiere und auf wieder geheilte Tiere vorgenommen. Schließlich hatten sich auch einige Beobachtungen auf das kulturelle Verfahren zu erstrecken.

Diese Beobachtungen setzten eine Reihe technischer Arbeiten voraus, die in ihren Einzelheiten mitgeteilt seien.

Technik der Entmilzung.

Bei der Splenectomie wurde folgendes Verfahren angewandt: Die Ratte wurde auf einem Tisch mit ihren Pfoten an den in

den Ecken befindlichen Haken befestigt, Sie lag auf dem Bauche, sodaß sie den Rücken darbot. Nachdem sie rasiert und die Operationsinstrumente sterilisiert waren, ging die Operation in Aethernarkose und mit strenger Asepsis vor sich. In der linken Seite, parallel zum Sakrospinalismuskel, unmittelbar unterhalb des Rippenbogens wurde ein Hautschnitt von etwa $1^1/_2$—2 cm angelegt, der also mit der Wirbelsäule parallel lief. Dann wird nach einem zweiten querverlaufenden Schnitt durch die Muskulatur das Peritoneum angeschnitten und nach Abbinden des Hilus die Milz herausgenommen. Die Laparatomiewunde wird in zwei Schichten genäht, zunächst das Peritoneum, dann Muskulatur und Haut. Die Wunde wird gejodet und ein Kollodiumverband gemacht. Die Tiere können die Operationen im allgemeinen gut vertragen, es tritt kein Blutverlust ein. Soviel ich beobachten konnte, starb von den operierten Ratten keine am operativen Schock, auch keine an Aethernarkose. Mischinfektionen traten nicht ein, und die Tiere erholten sich z. T. in wenigen Tagen, z. T. kamen sie zum Exitus (s. u.), jedoch heilte bei allen die Wunde per primam intentionem.

Die zur Operation verwendeten Ratten waren größtenteils weiß (wenig empfindlich) und grau-weiß, diese scheinen eine große Prädisposition zu Infektionen zu besitzen. Ueber Alter, Größe, Ernährungszustand habe ich keine besonderen Untersuchungen angestellt, auch ist keine Auswahl in dieser Hinsicht vorgenommen worden. Auch die Herkunft war gleichgültig; einige stammen aus den Kliniken der Charité, andere von Berliner Privatzüchtern. Die Ratten wurden in Glaskästen, die mit einem Drahtnetz bedeckt waren, gehalten. Ihr Lager bestand aus Stroh, die Nahrung aus Milch, angefeuchtetem Brot und ähnlichen Dingen, jedoch waren stark eisenhaltige Nahrungsmittel ausgeschlossen. Die Tiere waren bei der Operation in gutem Ernährungs- und Gesundheitszustand. Vor der Operation fand stets eine Blutentnahme statt zwecks Zählung der roten und weißen Blutkörperchen, und um Erhebungen über das Verhältnis der Leukocyten und des Prozentgehaltes an Haemoglobin anzustellen. Gleich nach der Operation wurde jedes Tier einzeln in einen Käfig gesetzt, in ein sogen. Rattenglas, um eine Infektion von Tier zu Tier zu vermeiden. Hierin folgten wir den Vorschlägen L a u d a s.

Was den Einfluß der Operation auf den Allgemeinzustand betrifft, so ist zu sagen: Am Operationstage verhielten sich die Ratten ruhig, sie zeigten nicht die gewöhnliche Munterkeit. An den auf die Operation folgenden Tagen sahen sie z. T. gesund aus, auch diese Tiere blieben jedoch nur zum geringen Teil gesund, während sie eben dann im weiteren Verlauf doch krank und positiv wurden. Der größere Teil der Tiere zeigte jedoch bereits nach 24 Stunden sowohl hämatologische als auch bakteriologische Veränderungen. In derselben Zeit bemerkt man schon bei einigen Tieren einen allgemeinen Verfall, der bei anderen erst allmählich oder verspätet beginnt: herabhängender Kopf, Maul unter dem Leib verborgen, Unempfindlichkeit gegen Geräusche, erschwerte und beschleunigte Atmung, bis zu 150 Atemzüge bei normal 50—80 Zügen in der Minute, häufig auch hämorrhagische Konjunktivitis. Unter allmählicher Gewichtsabnahme kommt es zu einer starken Reduktion des Allgemeinzustandes. In einem solchen Zustand erlag ein Tier spontan der Infektion und damit stimmen auch die Beobachtungen anderer Autoren überein, die darüber berichten, daß Ratten, die noch am Abend zuvor normal und lebhaft erschienen, am folgenden Morgen tot in ihren Glaskäfigen gefunden wurden. Wie weit die Tiere allein an der Infektion infolge der Entmilzung sterben, darüber vermag unser geringes Material einen Aufschluß nicht zu geben. Mußten wir doch von den positiven Tieren 4 töten, um sie zu Kultur- und Impfzwecken zu verwenden. Die Erfahrungen, die andererseits gemacht wurden, zeigten indessen, daß nur ein geringer Teil der Versuchstiere direkt zum Exitus kommt, während die Mehrzahl sich wieder erholt, wenn auch sehr langsam. Das konnten wir auch an den meisten Tieren beobachten, die eben wieder ausheilten. Die Tiere fangen wieder an zu fressen, sie nehmen an Gewicht zu und nach und nach stellt sich auch das normale hämatologische Bild wieder her. Mayer hatte allerdings Gelegenheit, nach einigen Wochen der Wiederherstellung, einen Rückfall zu beobachten. Im Urin zeigen sich mikroskopisch mehr oder weniger zahlreich beschädigte rote Blutkörperchen, seltener Hämoglobinzylinder. Dadurch erscheint der Harn verschieden gefärbt, bald hell, bald dunkelbraun, selten hämatogen. Im Spektroskop haben auch wir, ebenso wie Lauda, den Absorptionsstreifen des Oxyhämoglobins gefunden.

Tritt stärkere Hämoglobinurie auf, so verenden gewöhnlich nach diesem Autor die Ratten wenige Stunden nach deren Auftreten. Eine eigene Erfahrung haben wir hierüber nur einmal gewonnen, indem die spontan verstorbene Ratte kurze Zeit vorher Haematurie aufwies.

Es bleibt allerdings noch zu untersuchen, ob nicht wenigstens ein Teil dieser abnormen Reaktionsweise der Ratte nur auf unhygienische Behandlung der Tiere zurückzuführen ist. Hans Hobert, Köln, berichtet in seiner Diss. „Ueber Blutregeneration bei künstlich anämisierten Mäusen unter Einwirkung von Dunkelheit, Licht und Sonne" über die verschiedenen Einwirkungen (rot, blau usw.) auf Tiere und Menschen. Oerum ist der Meinung, daß bei den Tieren unter Einwirkung des roten Lichtes eine Abnahme des Hömoglobins und der Erythrocyten zu beobachten sei, hingegen bei Dunkelheit und bei blauem Licht eine Zunahme. Ziegler, Königsfeld, Hasselbach, Traugott, Rohden u. a. m. kamen zu dem Resultat, daß das Licht und die Dunkelheit keinen Einfluß oder nur einen geringen Effekt auf das Blutbild haben.

Bei unseren Ratten zeigte sich wohl eine gewisse Eigentümlichkeit. Bei den Ratten, die in den Keller gebracht wurden, in dem die Versuchstiere sonst untergebracht sind, konnte man fast mit Sicherheit eine „positive Ratte" prognostizieren, während die anderen, die im Laboratorium bei Licht, Luft und Wärme blieben, nicht so rasch erkrankten. In Berücksichtigung der sonst mit Erfolg im Keller durchgeführten Aufbewahrung der Tiere stehen wir nicht an, für unsere Versuchsobjekte einen gewissen Zufall anzunehmen. Andererseits ließen sich evtl. ungenügende hygienische Verhältnisse gerade bei der splenectomierten Ratte nicht ganz wegleugnen.

Wollte man, ohne auf die weiteren Veränderungen, die durch die Milzentfernung gesetzt werden, zunächst einzugehen, eine Erklärung für diese auffallende Reaktionsweise der Ratte gegen Splenectomien finden, so könnte man sich vorstellen, daß das Reticulo-endothel der Ratte in seiner größten Funktion im wesentlichen in der Milz lokalisiert ist. Durch deren Entfernung wird das Tier auf diese Weise wesentlich schwerer geschädigt, als dies bei anderen Spezies der Fall ist.

Technik und Blutbefund bei normalen Ratten.

Das Blut kann dem Schenkel oder den Venen des Schwanzes entnommen werden. Ersteres kommt für wiederholte Untersuchungen nicht in Frage, da das Tier dabei über die Maßen gequält würde. Am besten wird die Blutentnahme durch Amputation der Schwanzspitze vollzogen; obwohl diese Methode vielen Irrtümern unterworfen ist, so ist sie doch für unsere Untersuchungen die beste. Zu beachten ist, daß das dem Schenkel oder den Venen der Schwanzspitze entnommene Blut bei den ersten Versuchen immer dieselben Resultate ergibt. Durch gewisse Uebung können die Irrtümer leicht korrigiert werden.

Obwohl infolge des mehr oder weniger starken Druckes auf die Schwanzspitze, der ja zum Zwecke der Stauung und um die für die Untersuchung gewünschte Menge von Blut hervorzubringen (Hyperämie) nötig ist, mit dem Blute auch Zellsäfte erscheinen, so muß doch die durch den Zuwachs von Säften erfolgte Verringerung der Anzahl der Erythrocyten außer Acht gelassen werden, worauf schon Klieneberger und Carl aufmerksam gemacht haben.

Eine geschlechtliche Differenz in der Zahl der Erythrocyten und der Proportion des Hämoglobins bei Ratten mag wohl bestehen (besondere Beobachtungen habe ich in diesem Punkt nicht gemacht), da sie sich ja auch bei den Männchen und Weibchen anderer Arten vorfindet.

Zum Zwecke größerer Bequemlichkeit, und um das Tier bei der Blutentnahme nicht zu quälen, setzen wir die Ratte in eine Kartonröhre und konnten so die Amputation des Schwanzes ohne Schwierigkeiten vornehmen.

Auszählen und Färben: Bei den fortlaufenden Blutuntersuchungen wurden jedesmal Hämoglobin, rote und weiße Blutkörperchen bestimmt, Ausstrich und dicker Tropfen gemacht. Ferner für einzelne Untersuchungen Vitalfärbung mit Brillantkresylblau, Azur II, Neutralrot und die kombinierte Färbung mit Brillantkresylblau und Nachfärbung nach Giemsa (Schilling). Leider gibt es für Rattenblut keine festgelegten Daten. Die Angaben der einzelnen Autoren gehen sehr weit auseinander.

Das Zählen der roten Blutkörperchen nahm ich mit Hilfe einer Bürker'schen Kammer vor und verwendete die Lösung von Hayem im Verhältnis 1:200. Für das Zählen der weißen Blutkörperchen gebrauchte ich ebenfalls die schon erwähnte Kammer und die Lösung von Türck 1:20 und 1:33. Die Differentialzählung habe ich nach der Einteilung von Schilling gemacht.

Die Ausstrichpräparate wurden teils mit Methylalkohol fixiert, teils nach Pappenheim behandelt. Bei der Doppelfärbung nach Pappenheim scheinen die Stäbchen in den Erythrocyten verdeckt.

Normalbild des Rattenblutes: Leider sind bisher, wie ich oben schon erwähnt habe, noch keine gründlicheren Studien auf diesem Gebiete vorgenommen worden, als daß man von wissenschaftlicher Basis aus von einem Normalblutbild der Ratte sprechen könnte. Die uns bekannten Daten sind ziemlich unsicher. Im allgemeinen halten wir uns an die Arbeiten von Klieneberger und Carl, Lauda und Aszódy. Es steht indessen unzweifelhaft fest, daß gesunde Tiere unter denselben Lebensbedingungen, wie Ernährung, Milieu etc., ein gleichartiges hämatologisches Bild bieten müssen; wenn sie auch nicht immer vollkommen gleich sein sollten, so muß doch eine sehr große Aehnlichkeit bestehen. Auch die splenectomierten Tiere, die ja eine mehr oder minder lange anämische Periode durchmachen, bieten untereinander ein mehr oder weniger ähnliches hämatologisches Bild. Große Abweichungen beruhen wohl auf Irrtümern, die ja bei den bisher unzulänglichen Beobachtungsmitteln kaum zu vermeiden sind.

Da die Normalziffer der Erythrocyten oder der Leukocyten im Blute der Ratten bei den verschiedenen Autoren bedeutende Unterschiede aufweist, habe ich folgendes Verfahren eingeschlagen: Vor der Operation habe ich die weißen und roten Zellen zweimal gezählt und vom Resultat den Durchschnitt genommen, den ich dann als Normalziffer für diese Tiere ansetzte.

Erythrocyten. Im allgemeinen werde ich keine bestimmte Erythrocytenzahl angeben, da bei normalen Ratten zu große Schwankungen auftreten. Klieneberger und Carl beobachteten eine mäßige Anisocytose, eine starke Polychromatophilie, die Proportion der polychromatischen Erythrocyten beläuft sich auf 1:18.

Leukocyten. Bei den Leukocyten mache ich aus dem gleichen Grunde wie bei den Erythrocyten keine festen Angaben. Es versteht sich, daß das Verhältnis der verschiedenen Formen der Leukocyten nicht in Uebereinstimmung mit den Ziffern der verschiedenen Autoren stehen kann, einmal darum, weil ja das Urteil ein subjektives ist, dann aber auch, weil wir alle denselben Irrtümern unterworfen sind. Es finden sich im Blut der Ratten wie in dem des Menschen drei Formationsklassen vor: Granulocyten, Lymphocyten und Mononucleäre-Zellen von lymphocytärem Charakter.

Im weißen Blutbild finden sich wie beim Menschen alle Stufen der Neutrophilen und Leukocyten; es werden keine Myelocyten beobachtet.

Blutplättchen liegen meist in großen Haufen zusammen.

Ergebnis der Entmilzung.

Das Butbild ist dem Vorausgesagten entsprechend weitgehend verändert, und zwar am meisten verändert ist das rote Blutbild. Die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt mehr oder minder. Bei einzelnen Tieren tritt die Senkung nahezu prompt innerhalb von 24 Stunden ein und schreitet rapide fort, bei anderen ist sie erst nach einiger Zeit nachzuweisen. Die Reduktion des Hämoglobins geht meist parallel, dann aber tritt eine gewisse Wendung ein, sodaß der Färbeindex stets unter 1 liegt (Tabelle 1). Damit gleicht das rote Blutbild schon allein zahlenmäßig nicht mehr einem perniciös-anämischen. Gesetzmäßig läßt sich das Eintreten der Anämie bezw. ihre Vollentwicklung bis zum schwersten Grade nicht erfassen. Sicher ist aber jedenfalls, daß dem Grad der Anämie parallel verlaufend der Allgemeinzustand und das Allgemeinbefinden vom gleichen krankmachenden Faktor abhängig sind. Die Stärke der Anämie hängt nicht ohne weiteres von der Entmilzung ab, da neben schweren und schwersten Anämien auch leichte Anämien gesehen wurden und 2 Tiere weder größeren krankhaften Zustand noch kaum irgendwelche Blutveränderungen (s. Hämogramm Ratte 1) zeigen. 3 Tiere zeigten eine leichte Anämie, während 8 Tiere schwer anämisch wurden (s. Tabelle 2). Der Wiederausgleich dieser Anämie ist zeitlich gleichfalls sehr ver-

schieden, auch hier läßt sich ein bestimmter Zeitpunkt nicht angeben. Bei 5 der entmilzten Tiere konnte der Zeitpunkt des Wiederausgleichs der Anämie überhaupt nicht erwartet werden, da 4 Objekte im schwer anämischen und schwer kranken Zustand zwecks Gewinnung von Impf- bezw. Kulturmaterial getötet wurden ,während 1 Tier in schwerem Zustande starb. Wiederausgleichbar war die Anämie bei den übrigen 8 Tieren (Tabelle 2). Immerhin dauerte es lange Wochen, bis der Ausgangswert im roten Blutbild annähernd erreicht war. Die Schwere der Anämie zeigt sich vornehmlich jedoch im qualitativen Blutbild. Wir können hier voll und ganz die Angaben Borchardts bestätigen. Schon 24 Stunden nach der Entmilzung tritt mit mehr oder minder stark ausgeprägter Anämie eine Polychromasie auf. Der Grad der Polychromasie läßt sich im krankhaften Blutbild durch den dicken Tropfen deshalb schwer feststellen, weil die Ratten schon normalerweise den für das menschliche Blut höchsten Wert von 3—4+ (Schilling) aufweist. Zum Vergleich sei das bereits erwähnte normale Verhältnis der Polychromatophilen zu den roten Blutkörperchen nach Klieneberger und Carl (1:18) nochmals erwähnt. Im Verlauf der sich entwickelnden und fortbestehenden Anämie treten dann alle Re- und Degenerationserscheinungen auf: Anisocytose, Poikilocytose, Mikro- und Megalocyten, Normoblasten, Kernreste, fein- und grobzerrissene Polychromasie, basophile Punktierung. Kurzum, es entsteht wenigstens morphologisch das typische perniciöse Blutbild. Bei fast allen anämischen Ratten waren Erythrophagen und einige Endothelzellen zu sehen. Auffällig ist, daß Ratten, die eine stärkere Regeneration hatten (viel Normoblasten), sich am ehesten wieder erholten. Hier ein Beispiel: Ratte Nr. 2 wurde am 20. 4. entmilzt. Vor der Entmilzung wurde kein Normoblast im Ausstrich gefunden. 24 Stunden nach der Entmilzung 1,5 auf 100 weiße Blutkörperchen, nach 4 Tagen 3,5 auf 100, nach 6 Tagen 22,5 auf 100 und als Maximum am 9. Tag 94,5 auf 100 Leukocyten. Von hier ab ging die Zahl langsam zurück. Am 20. Tage war sie wieder annähernd normal (die Proportion der Normoblasten auf 100 weiße Blutkörperchen war als ungefährer Anhaltspunkt gewählt). Eine schematische Uebersicht über das Verhalten des roten Blutbildes bieten die beispiels-

weise wiedergegebenen Hämogramme, bezw. die auszugsweise wiedergegebene graphische Darstellung.

Dem Verhalten des perniciös anämischen Blutbildes nicht entsprechend war auch die Zahl der Blutplättchen. Denn sie schien nach der Entmilzung vergrößert zu sein. Eingehendere zählerische Untersuchungen sind als bedeutungslos nicht vorgenommen worden.

Im weißen Blutbild war meist ein Anstieg der Zahl feststellbar, dem auch hier in verschiedenem Zeitabstand mit fortschreitender Gesundung ein Wiederausgleich bis zur Norm folgte. Die Höhe des Leukocytenanstieges war verständlicherweise abhängig von dem Grad der Erkrankung. In gleicher Weise veränderte sich auch das Hämogramm, in dem je nach Schwere der Erkrankung und je nach Stand des Krankheitsgrades eine mehr oder minder starke Kernverschiebung auftritt, die gleichfalls von einer Rückkehr zur Norm gefolgt ist (s. Hämogrammbeispiele, Ratte Nr. 17).

Die Einschlüsse.

Diesen auffallenden Veränderungen im Blutbilde, die schlagartig gewissermaßen mit der Entmilzung auftreten, steht als weit interessanterer Befund das von uns vorurteilsfrei beobachtete Auftreten der Erythrocyteneinschlüsse gegenüber. Bei der nicht entmilzten Ratte sind sie niemals feststellbar. Sie sind von uns auch bei den nicht anämischen Tieren nicht feststellbar gewesen. Sie müssen also doch irgendwie in einem Zusammenhang mit der Anämie stehen und in einen Zusammenhang mit dem parallel gehenden Krankheitsbilde gebracht werden. Zur Untersuchung ist am besten der dicke Tropfen geeignet. Und hier heben sich die Einschlüsse am vorteilhaftesten wieder in Giemsa-Präparaten hervor. Hierbei färben sie sich ganz rot gegenüber den mattrosa gefärbten Blutkörperchen. Am deutlichsten markieren sie sich gegenüber den Randstellen. Auch in der Färbung mit Neutralrot und zwar nach der Vital-Methode sind die Einschlüsse zu erkennen.

Für diese Methode bestreicht man den gut fettfreien Objektträger mit einer 1%igen Neutralrotlösung in abs. Alkohol in dünner Schicht und läßt die Farblösung trocknen. Aufeinem sauberen

Deckgläschen fängt man einen kleinen Blutstropfen auf und legt das Deckgläschen mit dem Blut nach unten auf die Farbschicht des Objektträgers. Das Blut breitet sich in dünner Schicht zwischen den beiden Gläsern aus, vorausgesetzt, daß keine Staubteilchen dazwischengekommen sind. Die Färbung tritt nach einigen Minuten ein, die Betrachtung erfolgt mit Oelimmersion. Leider sind diese Präparate jedoch nicht von Dauer.

Bei dieser Vital-Methode machen sich bei den Einschlüssen, die wir nach dem früheren von den Mayer'schen Versuchen Gesagten nun an ihrer Stäbchenform erkennen, Eigenbewegung bemerkbar. Eine solche Eigenbewegung bemerkte bereits 1903 Biffy in einem frischen Präparat vom Blute einer Veruga Peruviana. Die gleiche Beobachtung machte 1909 Baset-Smith.

Zu finden sind die Einschlüsse in fast allen Formen der roten Blutkörperchen, so auch in den polychromatischen. Hierauf haben wir unser besonderes Augenmerk gerichtet mittels der von Schilling angegebenen Färbung mit Brillantkresylblau-Giemsa. Auch hier sind neben der blauen netzförmigen Zeichnung der Polychromasie die roten Einschlüsse sehr gut zu sehen. Dagegen sind sie nicht feststellbar in den Gigantocyten und den Normoblasten.

An Zahl sind sie zunächst sehr spärlich, 1—2 Stück in einem roten Blutkörperchen. In einem solchen Stadium sind sie dann auch leicht zu übersehen. Mit Stärkerwerden der Anämie nehmen dann auch die Einschlüsse zu und zwar nicht nur dadurch, daß mehr rote Blutkörperchen befallen werden, sondern sie vermehren sich auch in einzelnen roten Blutkörperchen, sodaß die Erythrocyten davon ganz vollgepfropft sein können. Im voll entwickelten Stadium sind sie so reichlich vorhanden, daß das ganze Präparat wie von Farbniederschlägen besät erscheinen kann. Darin stimmen unsere Beobachtungen wieder ganz mit den Angaben Mayers überein. Dann finden sich diese Stäbchen nicht mehr alllein intraerythrocytär, sondern auch infolge der massenhaft zerfallenen Erythrocyten in großer Menge frei im Plasma (s. Abbildung).

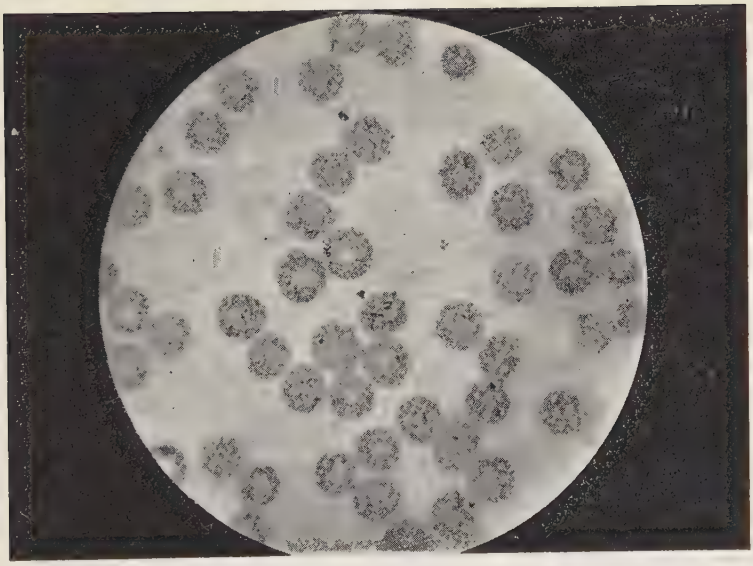
Was die Form anlangt, so handelt es sich um regelmäßige Stäbchen- und Hantelformen und zwar behaupten wir auf Grund der eigenen Beobachtungen eine mehr diplokokkenartige Form. Mayer dagegen berichtet eher von Stäbchenform, sodaß wir einen unterschiedlichen Befund erheben. Diese Differenz mit den Er-

gebnissen Mayers berechtigt uns im Zusammenhang mit später noch zu erwähnenden Eigentümlichkeiten zu der Annahme und Behauptung, daß die bei der Ratte zu findende Bartonella muris ratti nicht identisch ist mit der Bartonella bazilliformis der Veruga-Krankheit.

Wir legten uns natürlich auch die Frage vor, ob es sich bei diesen gesehenen Einschlüssen wirklich um parasitäre Lebewesen handelt. Vielleicht sind es nur Degenerationsprodukte. Gegen diese Möglichkeit spricht, von der Regelmäßigkeit ihres Auftretens und ihrer Beweglichkeit ganz abgesehen, ihre ganze Struktur. Denn es müßten sich gerade hier ganz eigentümliche grobe Strukturveränderungen innerhalb der roten Blutkörperchen abspielen. Es ist auch in gleich hohem Maße unwahrscheinlich und wäre durch nichts zu erklären, daß diese Gebilde Kernreste, und zwar von solch regelmäßiger Form darstellen. Auch irgend eine Hämoglobinveränderung kann es nicht sein, denn dann müßten die Einschlüsse im enthämoglobinisierten Präparat verschwinden. Hierzu haben wir das Präparat gut lufttrocken werden lassen, das Hämoglobin durch destilliertes Wasser ausgelaugt und mit Giemsa entfärbt. Am Rattenpröparat gelingt diese Methode sehr gut und liefert übersichtliche Bilder, weil eine starke Polychromasie vorhanden ist, die man gleich zur Orientierung über die Lage der Einschlüsse benützen kann. Auch hier sieht man die Einschlüsse sehr gut. Wären diese Einschlüsse nun Hämoglobinteile, so müßte es sich auffallenderweise gerade hier um eine schlechte Hämoglobinlösung handeln, wofür weder Grund noch Erklärung gegeben wäre.

Mit anderen Worten: Wir stehen nicht an, diese Einschlüsse als Lebewesen anzusprechen und sie in Zusammenhang zu bringen mit der Entmilzung einerseits und mit dem Auftreten der Anämie bezw mit dem Eintreten eines schweren Krankheitsbildes andererseits. Wir nennen diese Einschlüsse mit Mayer Bartonella muris ratti und wir bezeichnen im Folgenden mit „positiv" die Tiere, in deren Blut sich die Bartonella nachweisen ließ, während „negativ" als Bezeichnung für die einschlußfreien Tiere zu gelten hat.

Was nun die Bewertung der Einschlüsse anlangt, so erkennen wir sie, um es deutlich hervorzuheben, als Lebewesen an. Hierfür spricht ihre Morphologie — Kokken- und Stäbchenform



und ihre Motilität, denn an ihrer Beweglichkeit ist nicht zu zweifeln.

Als nächstes wird nun ihre Pathogenität zu beweisen sein. Wie erwähnt, treten sie niemals bei Ratten auf, die gesund und niemals entmilzt waren. Die Protokolle (s. Protokolle u. Tabelle 5) zeigen, daß die aus unserer Versuchsreihe nicht splenectomierten 7 Tiere sämtlich negativ geblieben sind. Dagegen gingen von 13 operierten Tieren 11 positiv an. 2 der entmilzten Tiere blieben auffallenderweise im Gegensatz zu der Mehrzahl gesund. Sie zeigten ebensowenig wie die 7 nicht entmilzten Tiere Einschlüsse. Aus der Tabelle (s. Tabelle 2) ist ohne weiteres ersichtlich, daß ein allgemein schweres Krankheitsbild parallel geht mit einer schweren Anämie, und daß zu diesen proportional sich die Zahl der Einschlüsse verhält. Von den 11 positiven Tieren waren 8 schwer krank geworden, sie zeigten eine schwere Anämie und sie zeigten die Bartonella-Einschlüsse in der geschilderten großen und übergroßen Anzahl. Dagegen erkrankten 3 Tiere nur leichter; ihre Anämie erreichte nur geringeren Grad und bei ihnen fanden sich zahlenmäßig nur geringe Bartonellen. Auch zeitlich trifft das Eintreten der Anämie und das Sichtbarwerden der Einschlüsse, also das Positivwerden in unserem Sinne, zusammen. Es war früher schon erwähnt, daß mit dem Fortschreiten der Anämie sich die Zahl der Bartonellen um ein vielfaches erhöht. Entmilzung, Auftreten der Anämie und Auftreten der Einschlüsse sind also auf Grund unserer Beobachtung eng miteinander verbundene Begriffe. Das zeigt auch der Verlauf der Erkrankung. Von den 11 positiven Tieren starb 1 spontan kurze Zeit nach dem Auftreten der Hämaturie (s. o.). 5 Tiere erkrankten schwer, ihr Krankheitsverlauf konnte nicht abgewartet werden, da sie im Interesse unserer Versuchsreihe getötet werden mußten (s. früher). Die übrigen 6 positiven Tiere gesundeten wieder, d .h. mit Rückbildung der Anämie besserte sich das Allgemeinbefinden, Freßlust stellte sich wieder ein und die Tiere genasen im klinischen und hämatologischen Sinne vollkommen. Ebenso wie dieser Zustand sich wieder einstellte, und im gleichen Schritt wurden die Bartonellen-Einschlüsse weniger, dann spärlicher, um schließlich dann ganz zu verschwinden. Die Tiere waren also nicht nur gesund, sondern auch negativ geworden.

Erkennen wir diese Einschlüsse als Lebewesen an, so bedarf es also nur noch eines logischen Rückschlusses, um sie in ihrer Eigenart als den Erreger der auftretenden schweren Anämie und des auftretenden schweren Krankheitsprozesses anzusehen. Ihr Auftreten kann unschwer mit einer veränderten Immunitätslage in der Ratte in Zusammenhang gebracht werden, hervorgerufen durch die Milzentfernung. Die Milz beherbergt eben, wie schon früher erwähnt, mit Wahrscheinlichkeit den größten Teil des reticulo-endothelen Systems der Ratte (s. o.).

Glauben wir so den Nachweis des parasitären Charakters der Einschlüsse und ihrer Kausalität für die Rattenanämie erbracht zu haben, so blieb uns als weitere Aufgabe, auch noch ihre Infektiosität zu erforschen. Hierzu wählten wir das Impfverfahren und den kulturellen Nachweis. Hierbei interessiert uns zunächst die Immunitätslage der beiden Ratten 1 und 19, die durch die Entmilzung nicht positiv geworden waren. Beide Tiere blieben auch gegen die Impfung immun. Sie mußten aber eine besondere Reaktionsfähigkeit besitzen, da sie von verschiedenen Tieren geimpft wurden und zwar von Tieren, die nach anderer Seite wieder positives Impfergebnis zeitigten. Das immune Tier Nr .19 wurde ohne Erfolg geimpft von Tier Nr. 16. Während dieses Tier Nr. 16 ein anderes Tier Nr .17 infizierte, Negative Ratte Nr. 1 wurde zunächst geimpft von Tier Nr. 3 ohne Ergebnis. Da die gleiche Ratte Nr. 3 auch ein nicht entmilztes Tier Nr. 5 nicht krank zu machen vermochte, konnte es evtl. an einer ungenügenden Infektionskraft des Tieres Nr. 3 liegen. Es wurden deshalb diese beiden Tiere — das entmilzte Tier Nr. 1 und das nicht entmilzte Tier Nr. 5 — von Tier Nr. 9 geimpft. Hierbei blieb Tier Nr. 1 wieder negativ, während Tier Nr. 5 wahrscheinlich oder fraglich ebenso wie ein zweites entmilztes Tier Nr. 2 sicher mit Erfolg von Nr. 9 geimpft wurde (s. Tabelle 4). Der negative Ausfall bei Nr. 1 konnte also nur an dem besonderen Immunitätsschutz gelegen haben. Aus der Reihe der entmilzten Tiere fallen demnach beide Tiere Nr. 1 und 19 wegen ihrer scheinbaren vollkommenen natürlichen Immunität sowohl gegen Splenectomie als auch gegen einmalige bezw. zweimalige Blutinjektion außer Betrachtung.

Von den 6 ausgeheilten entmilzten Ratten wurden 5 mit Bartonellenblut kranker Tiere geimpft. Wie die Tabelle 2 zeigt, gingen alle 5 Tiere (Nr. 2, 7, 8, 10, 17) erfolgreich an. Ein sechstes Tier (Nr. 11) wurde durch Impfung aus der Kultur positiv. Es gelang auch, durch Passageimpfung die Infektion fortzuführen. Das entmilzte und stark positive Tier Nr. 16 konnte das entmilzte Tier Nr. 19 infolge seines vollkommenenen natürlichen Schutzes nicht infizieren. Dagegen konnte dieses gleiche Tier Nr. 16 das schwerkrank gewesene und wieder gesundete Tier Nr. 17 aufs neue positiv machen, das seinerseits wieder auch das inzwischen gesundete Tier Nr. 8 infizierte und schließlich noch das Tier Nr. 7. Es waren also von den 6 ausgeheilten Ratten 5 durch positives Blut und 1 durch Kultur schwer krank zu machen gewesen, die ihrerseits wieder z. T. für Kulturzwecke sich weiter verwenden ließen. 3 dieser Tiere starben spontan an ihrer schweren Erkrankung. Es ergibt sich daraus, daß die Tiere trotz einer einmal durchgemachten Infektion gegen eine Neuinfektion nicht geschützt sind. Es muß also eine Immunität gegen die Infektion nicht bestehen, oder aber die Erreger müssen eine besonders starke Virulenz besitzen. Die Entmilzung allein kann hieran nicht schuld sein, da ja Tier Nr. 1 und 19 vollkommene Immunität zeigten. Sie muß aber andererseits einen wesentlichen Ausschlag dabei abgeben, da sich die nicht entmilzten Tiere ganz anders verhielten wie die entmilzten. Es wurden 7 Tiere, die nicht entmilzt waren und gesund geblieben sind, zu diesen Versuchen verwendet. 3 Tiere wurden mit Bartonellenblut geimpft (Nr. 5, 6, 12). 2 blieben negativ. Bei Tier Nr. 5 trat nach einer zweiten Injektion für kurze Zeit positiver Kokkenbefund auf, doch entsprach dieser Befund nicht den sonstigen einwandfreien Erhebungen, auch war das Tier nicht krank im Sinne der schweren Anämie, sodaß das Resultat mit Vorsicht bewertet, vielleicht doch eher als Mischinfektion aufzufassen ist. Eine besondere Rolle spielt bei diesen Versuchen die Ratte Nr. 4. Auch sie blieb, trotz der Injektion positiven Blutes, zunächst negativ und gesund — allerdings war auch bei diesem Tier dasselbe Blut verwendet worden, auf das des Tier Nr. 1 mit seinem vollkommenen Infektionsschutz und das nicht entmilzte Tier Nr .5 nicht entsprachen. Das Tier Nr. 4 war also bei vorhandener Milz unempfänglich. Nun wurde das

Tier entmilzt. Es war bereits am 2. Tage stark positiv bei bereits eingetretener schwerer Anämie und am 3. Tage wurde es tot aufgefunden. Es ist schwer, für das Verhalten dieses Tieres eine Erklärung zu finden. Es kann mit demselben Recht die Entfernung der Milz wie auch die Impfung als Ursache des Positivwerdens angesprochen werden. Jedenfalls zeigt aber gerade dieses Tier, daß die Milz eben doch einen recht wesentlichen Faktor abgibt, was ja die 3 anderen nicht entmilzten Tiere, die auf die Impfung nicht angingen, bereits bewiesen haben. Von den nicht entmilzten Tieren wurden dann weiter 3 mit Bartonellenkultur geimpft (14, 15, 18). Während das entmilzte Tier Nr. 11 auf die Kultur hin prompt positiv ansprach, blieb von den nicht entmilzten Tieren 1 (Nr. 18) glatt negativ, auch bei zweimaliger Impfung; 1 Tier muß als zweifelhaft betrachtet werden, da der Befund ähnlich wie bei dem blutgeimpften Tier Nr. 5 doch nicht einwandfrei genug war (Tier Nr. 15). Dagegen sprach Tier Nr. 14 direkt positiv an (s. Tabelle 3). Die Kultur für das negative nicht entmilzte Tier Nr. 18 und das zweifelhafte Tier Nr. 15 stammte aus dem Blut von Tier Nr. 13, das das entmilzte Tier Nr. 10 einwandfrei reinfizieren konnte.

Was die wiederholt erwähnten Kulturen betrifft, so handelt es sich jedesmal um Blutagar-Kulturen. In diesen waren die stäbchenförmigen Gebilde niemals nachweisbar, dagegen war mehrmals eine Kokkenart gewachsen, die in ihrer Form den Bartonellen-Einschlüssen nicht ganz entsprach. Die Verimpfung aus solch einer Kultur ging in der Weise vor sich, daß eine Oese in 5 ccm 0,9% Kochsalz aufgelöst wurde und davon jeweils 2,5 cm in die Bauchhöhle des zu untersuchunden Tieres injiziert wurde, während die Blutinjektion mit 2 ccm Material vorgenommen wurde. Geimpft wurde im schwerkranken-positiven Zustand der Spenderratte.

Was den Verlauf der Krankheit, bei den durch die Impfung (Blut und Kultur) wieder positiv gewordenen Tieren betrifft, so ist darüber zu sagen, daß er sich in nichts unterscheidet von dem Krankheitsbild, das nach der Entmilzung spontan eintritt. Es war schon davon die Rede, daß 3 reinfizierte Tiere spontan gestorben sind ,während die übrigen noch vor Ablauf des Krankheitsbildes zu Kulturzwecken verwendet wurden. Auch im Blutbilde gleichen die rückfälligen Ratten den primär affizierten. Als Beispiel das

Hämogramm der Ratte Nr. 2 im kranken Zustand zur Zeit der Blutentnahme zwecks Impfung:

				Neutrophile.							
Eryt.	Leuk.	Bas.	Eos.	Mye.	Jug.	St.	Seg.	Ly.	Mo.	Hb.	Bart.
2 900	16 400	—	0,5	12,0	1,0	4,0	28,5	54,0	—	16%	+-+

Es bietet eine schwerste Anämie, eine Leukocytose mit starker Linksverschiebung, im dicken Tropfen starke Polychromasie und stark positiven Parasitenbefund. Auf 100 weiße Blutkörperchen 10 Normoblasten, 3 Erythrophagen und 0,5 Endothelzellen.

Das morphologische rote Blutbild zeigt Aniso- und Poikilocytose. Ebenso das Blutbild der Ratte Nr. 13 zum Zeitpunkt ihrer Verwendung als Infektionsquelle.

				Neutrophile.							
Eryt.	Leuk.	Bas.	Eos.	Mye.	Jug.	St.	Seg.	Ly.	Mo.	Hb.	Bart.
2 400	22 400	—	1,5	—	2,0	11,5	37,5	38,0	9,0	22%	+-+

Qualitativ und quantitativ das gleiche Hämogramm, morphologisch megalocytäres Blutbild, im dicken Tropfen starke Polychromasie, stark positiver Parasitenbefund. Auf 100 weiße Blutkörperchen 4 Normoblasten, 0,5 Erythrophagen.

Diesen beiden Beispielen gegenüber das Blutbild der Ratte Nr. 7 im Rückfall:

				Neutrophile.							
Eryt.	Leuk.	Bas.	Eos.	Mye.	Jug.	St.	Seg.	Ly.	Mo.	Hb.	Bart.
1 800	18 200	—	—	—	3,0	18,0	58,0	17,5	3,0	12%	

Stark ansiocytotisches Blutbild, im dicken Tropfen sehr starke Polychromasie, stark positiver Bartonellenbefund. Auf 100 weiße Blutkörperchen 8,5 Normoblasten, 9 Erythrophagen, 1,5 Endothelzellen.

Hierzu im Gegensatz das Blutbild der immunen Ratte Nr. 1 nach Entmilzung und nach zweimaliger Impfung (nicht krank gewesen!).

				Neutrophile.						
Eryt.	Leuk.	Bas.	Eos.	Mye.	Jug.	St.	Seg.	Ly.	Mo.	Hb.	Bart.
7 500	14 500	0,5	2,0	—	—	3,0	20,5	71,5	2,5	78%	—

Geringe Anisocytose, 1,5 Normoblasten auf 100 weiße Blutzellen, normale Polychromasie, keine Bartonella. Auch nach Wochen noch unverändertes Blutbild.

In gleicher Weise zeigen auch die nicht entmilzten aber geimpften Tiere analog ihrer negativen Reaktion keine Veränderungen im Blutbild nach erfolgter Impfung.

Diese vollkommen gleichen Krankheitsbilder, wie sie einerseits nach der Entmilzung und andererseits nach der Reinfektion auftreten schwerer Allgemeinzustand, schwere Anämie, Bartonelleneinschlüsse , geben uns die Möglichkeit noch einer Ueberlegung erfolgreich zu begegnen. Es möchte zunächst einmal scheinen, als ob die Ratten an einer Mischinfektion zugrunde gingen. Diese Meinung könnte umso eher entstehen, als auf den Kulturen kokkenartiges Wachstum zu sehen ist. Der Umstand aber, daß die nicht entmilzten Ratten überhaupt nicht angingen, während die entmilzten Tiere auch aus schwerstem Krankheitsbild heraus sich wieder erholen konnten, spricht gegen eine solche Möglichkeit. Es ist bekannt, daß die Ratten an sich sehr leicht Infekten erliegen und die entmilzten Tiere sind besonders empfänglich für einen Infekt. Bei entmilzten Ratten genügt schon eine ungenügende Sauberkeit, um eine Infektion bald eintreten zu lassen, der die Tiere dann anheimfallen (s. o.). Würden diese Momente bei unseren Versuchen auch nur eine geringe Rolle spielen, so würden sich die Tiere aus dem regelmäßig schwersten Allgemeinzustand nicht so leicht wieder erholen. Ganz im Gegenteil halten wir gerade die Bartonella-Infektion für eine ungeheuer starke, während ihre Virulenz und Giftigkeit eine nur geringe ist, sodaß ein Ueberwinden eben in den allermeisten Fällen bei der Erstinfektion möglich ist, im Laufe der Reinfektion noch recht häufig gesehen werden kann. Hierin sehen wir ebenso wie in der morphologischen Struktur einen wesentlichen Unterschied bei der Bartonella muris ratti gegenüber der Bartonella bacilliformis, der beide Arten wesensähnlich, nicht aber wesensgleich erscheinen läßt.

Pathologische Anatomie.

Nicht unerwähnt kann der pathologisch-anatomische Befund bleiben, da eine zeitlich und graduell so charakteristisch ablaufende Krankheit anatomischen Niederschlag erwarten läßt.

Die makroskopische Untersuchung der Organe der gestorbenen positiven Tiere ergibt kein abschließendes Resultat, d. h. eine Todesursache läßt sich mit Sicherheit nicht daraus entnehmen. Was jedoch auf den ersten Blick sichtbar wird, ist eine allgemeine Anämie der Eingeweide: eine rosa-gelbliche, jedoch nicht überall gleichartige Färbung. Das Blut in diesen Organen ist dünn und von gelber Farbe, woraus sich der blasse Ton der Organe erklärt. Auch Lauda, Lepehne und Domagk können nach ihren eigenen autoptischen Befunden präzisere Angaben nicht machen.

Der Befund an den einzelnen Organen gestaltet sich im einzelnen folgendermaßen:

Leber: Sie zeigt eine Vergrößerung, sie ist weicher und gelblich, im Gegensatz zu der dunkelroten Färbung, die das Organ normaler Ratten aufweist.

Lungen: Anämisch, zeigen kleine hämorrhagische Punkte, schwimmen im Wasser an der Oberfläche, in manchen Lungen zeigen sich Embolien.

Nieren: Sie zeigen wohl die bedeutendsten Veränderungen; die Dimensionen sind dieselben wie im Normalzustand, jedoch besteht eine Veränderung in der Farbe. Es zeigt sich eine blaß-rosa-gelbliche oder eine Schwarzfärbung (Infarkt) mit punktförmigen Blutungsherden an der Oberfläche. Häufig kommt auch eine tiefrote Farbe vor.

Blase: Zeigt in einigen Fällen hämorrhagische Punkte, in anderen das charakteristische Bild eines anämischen Organs.

Darm: Der Dünndarm ist zuweilen durch die Galle gelb verfärbt. Der Dickdarm erweist sich anämisch, wie die anderen Organe, jedoch in weniger starkem Grade.

Knochenmark: Rot, wie normal.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe einer Ratte, die im Verlauf einer 7tägigen Krankheit starb, ergab folgende Resultate:

Leber: Fettige Entartung in den zentralen Teilen der Acini. Im Parenchym fällt eine starke Infiltration mit Erythrocyten auf, die bei der Behandlung mit Eosin deutlich gefärbt scheinen. Die Berliner-Blau-Reaktion zeigt eine starke Veränderung der Kupferschen Sternzellen mit Hämosiderin-Ablagerungen.

Lungen: Einige Alveolen zeigen sich mit Blut gefüllt. In den Kapillaren der Lunge befinden sich große mononucleäre Zellen, die oftmals die Lumina dieser Kapillaren verschließen.

Domagk hält es so vielleicht mit Recht für wahrscheinlich, daß einige seiner für das Experiment verwendeten Ratten an Embolie starben. Auch andere Autoren berichten aus ihrem Material über Infarktherde, die wahrscheinlich durch eine Embolie von Endothelien, die frei im Zirkulationsraum schwimmen, verursacht werden, oder durch Verstopfung der Lumina der Kapillaren, hervorgerufen durch das Anwachsen der Endothelien.

Nieren: Fettige Entartung der Epithelien der Tubuli contorti. In den Lumina der Kanälchen sind, wenn auch nicht regelmäßig, Hämoglobinzylinder erkennbar. Die Eisenreaktion ergibt eine trübe Blauverfärbung der Epithelien der Tubuli contorti. Bei normalen Ratten läßt sich Hämosiderinpigment nicht nachweisen, während es bei splenectomierten Ratten in Menge vorhanden ist. In den Glomerulis ließ sich nach meiner Beobachtung eine pathologisch-anatomische Veränderung nicht nachweisen.

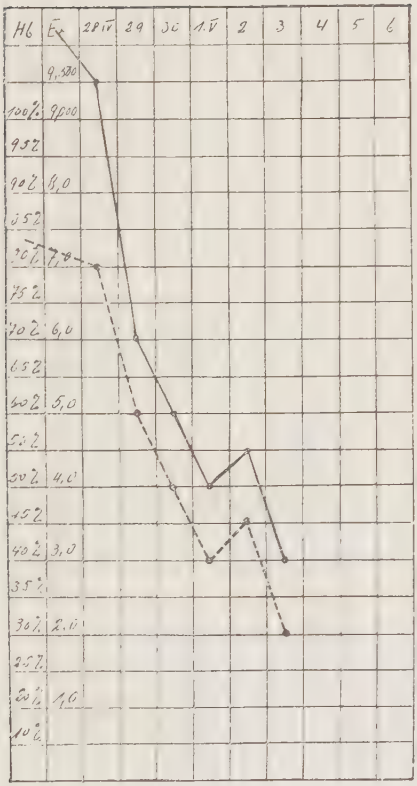
Blase: Zeigt Blutüberfüllung.

Darm: Das genannte Gallenpigment im Plasma der Endothelien. Sonst keine Besonderheit.

Knochenmark: Histologisch wurde das Knochenmark nicht weiter untersucht, dagegen wurden einige Zupfpräparate mit den verschiedensten Färbemethoden gefärbt. Im Vergleich zum peripheren Blutbild keine Besonderheiten. Bartonella-Einschlüsse konnten in den Blutkörperchen im Stammorgan nicht nachgewiesen werden.

Tabelle Nr. 1.

Splenectomie.



Einfluß der Entmilzung auf das rote Blutbild. Bereits 24 h. später starke Reduktion, rasche Entwicklung schwerer Anämie.

Tabelle Nr. 2.

Einfluß der Entmilzung auf Blutbild, Parasitenbefund, Krankheitsgrad, Krankheitsverlauf und Resultat der Impfung bei entmilzten Tieren.

Ratte Nr.	Anämie			Einschlüsse			Krankheitsbild		Verlauf		Impfung			Erfolg
	Keine	leicht	schwer	negat.	l. +	+ +	Gesundet	l. krank	schwer krank	gesundet	†	getötet	1. Impf.	2. Impf.	immun	Rückfall
1		+		+				+		+			+	+	+	
2			+ +			+ +			+	+			+			+
3			+ +			+ +			+ +			+				
[4]			+ +			+ +			+		+		Positiv erst nach der Entmilzung			
7			+ +			+ +			+	+			+			+
8		+			+			+		+			+			
9			+ +			+ +			+ +			+				
10		+			+			+		+			+			+
11		+			+			+		+			+			+
13			+ +			+ +			+ +			+				
16			+ +			+ +			+ +			+				
17			+			+ +			+ +	+			+			
19				+				+		+			+		+	

Erklärung: Entmilzt wurden 13 Tiere, es erkrankten leicht 5 und schwer 8 Tiere. Einschlüsse fanden sich 3 mal mäßig stark, 8 mal sehr stark, 2 mal negativ. Entsprechendes Krankheitsbild: 5 mal leicht, 8 mal schwer, 1 Tier starb spontan, 4 Tiere wurden zu Versuchszwecken getötet, 8 Tiere gesundeten. Geimpft wurden 8 Tiere, davon wurden 6 Tiere zum zweitenmal positiv = Rückfall durch Impfung. 2 Tiere blieben zum zweitenmal immun.

Tabelle Nr. 3.

Impfung nicht entmilzter Tiere mit Blut und Kultur.

Ratte Nr.	Impfung		Negativ		Positiv		Immun	
	Blut	Kultur	Blut	Kultur	Blut	Kultur	Blut	Kultur
[4]*	+		+					
5**	++		+		+?			
6	+		+				-	
12	+		+				-	
14		+						
15		+				+?		
18		++		++				

* Wurde nach der Entmilzung dann positiv. (Tabelle 2).

** Fraglich eventuell Mischinfection.

Resultat: 1 Tier (Nr. 4) mit Milz immun, später nach Entmilzung positiv (s. Tabelle 2).

Auf Blut: 1 Tier (Nr. 5) bei erster Impfung immun, bei 2. Impfung fraglich. 2 Tiere (Nr. 6 und 12) sicher immun.

Auf Kultur: 1 Tier (Nr. 14) positiv, 1 Tier (Nr. 15) fraglich, 1 Tier (Nr. 18) bei zweimaliger Impfung immun.

Tabelle Nr. 4.

Impfversuche und Erfolg.

Blut von Tier Nr.	Verimpft auf: entmilztes Tier		Nicht entmilztes Tier	
	mit Erfolg	ohne Erfolg	mit Erfolg	ohne Erfolg
3		1	[4]*	5
8	7			
9	2	1	5**	
13	10			
16	17	19		
17	8			12

* Wurde erst nach der Entmilzung positiv.

** Fraglich.

Resultat: 7 entmilzte Tiere durch Blutimpfung 5 mal positiv, 2 mal negativ. 3 nicht entmilzte Tiere: 1 mal fraglich, 2 mal negativ. 1 Tier vor Entmilzung geimpft: negativ und immun, durch Entmilzung dann positiv geworden.

Tabelle 5.

Ratte Nr.	Milz	Erfolg	Verlauf	Impfung	Erfolg	Bemerkung
1	entfernt	gesund (negativ)	gesund	2 mal mit positivem Blut: Nr. 3 und 9 je 2 ccm	gesung	immun
2	„	positiv am 3. bis 10. Tag. Stark positiv, schwere Anämie	vom 10. Tag ab gesund geworden	1 mal Blut (positiv) von Nr. 9; 2 ccm	am 3. Tag positiv u. am 8. Tag tot gefunden	Rückfall durch Impfung
3	„	am 3. Tag stark pos., schwere Anämie	sehr krank und nach dem 3. Tag getötet Kultur			
4	„	positiv am 2. Tag stark; schwere Anämie	und am 3. Tag tot gefunden	vor der Entmilzung 2 ccm positives Blut Nr. 3	gesund geblieben dann entmilzt	gegen Impfung mit Milz unempfänglich; nach Entmilzung positiv
5	nicht entfernt			2 mal mit positivem Blut, Nr. 3 und 9 je 2 ccm in längeren Abständen	1. und 2. Injektion Bartonellen negativ; aber nach der 2. Einspritzung Bartonellen positiv	gegen 1. Einspritzung immun; 2. Einspritzung positiv
6	„			1 mal mit positivem Blut von Nr. 13	gesund	immun
7	entfernt	am 3. Tag leicht positiv und am 6. Tag stark positiv, schwere Anämie, Rotes Blutbild perniziös	schwerkrank u. dann wieder gesund geworden	1 mal mit positivem Blut injiziert: 2 ccm von Nr. 8	krank, das Tier starb 4. Tag nach d. Injekt. mit schwerer Anämie	Rückfall durch Impfung
8	„	am 6. Tag leicht positiv	nicht schwerkrank und ausgeheilt	nach 3 Monaten; positives Blut von Nr. 17	positiv, 6. Tag getötet, Kultur	„

9	entfernt	am 3. Tag stark pos., schwere Anämie	getötet			
10	„	positiv, leicht	ausgeheilt	nach 4 Monaten 1 ½ ccm positives Blut von Nr. 13	nach 3. Tag positiv u. am nächsten Tag tot gefunden. Anämie	Rüchfall durch Impfung
11	„	positiv, leicht am 3. Tag	ausgeheilt	nach 3 Monaten 2,5 ccm Blutkultur	stark positiv, schwere Anämie u. am 6. Tag früh tot gefunden	Rückfall durch Impfung mit Kultur
12	nicht entfernt			1 mal mit positivem Blut v. Nr. 17: 2 ccm	gesund	immun
13	entfernt	stark positiv, schwere Anämie am 4. Tag	am 6. Tag getötet. Kultur			
14	nicht entfernt			2 ccm Kultur v. Nr. 13	stark positiv, nach 48 Stunden tot gefunden	durch Kultur infiziert
15	„			bekam Blutkultur, 2,5 ccm in Kochsalzlösung, Bartonella	Aussehen gesund, aber mikroskopische Untersuchung: Bartonellen, ausgeheilt	„
16	entfernt	am 6. Tag stark pos.	getötet			
17	„	am 3. Tag stark pos. krank, nach 12 Tagen ausgeheilt		1 mal mit positivem Blut von Nr. 16	nach 5 Tagen positiv, getötet und Kultur	Rückfall durch Impfung
18	nicht entfernt			2 ccm Kultur aus Blut R. Nr. 13 2 mal	gesund geblieben	immun gegen Kultur
19	entfernt	gesund (negativ)	gesund	1 mal mit positivem Blut von Nr. 16	gesund	immun

Hämogramm Ratte Nr. 1.

Tage nach der Splenec.	Basophi.	Eosinoph.	Neutrophile: Myelozyten	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Stabk.	Neutrophile: Segmentkern.	Lymphozyten	Monozyten	Normobl.	Weiße	Erythrozyten	Hb	D. Tropfen
Norm.		0,5			2,5	20,0	74,0	3,0		18 600	7 570 000	92%	P. stark
1	—	3,0			2,5	14,5	76,0	4,0		17 930	7 240 000	78%	P. stark
2	0,5	1,5			2,0	16,5	75,5	4,0		18 300	6 500 000	76%	P. stark
3	—	3,0	—		3,5	19,5	70,5	3,5	—	19 100	5 330 000	75%	P. stark
4	0,5	1,5			2,0	15,0	79,0	2,0		17 400	5 070 000	76%	P. stark
7		1,5			3,0	20,0	71,5	4,0	2/100	18 500	6 340 000	70%	P. etw. stark
10	—	2,5	—		3,0	21,5	67,0	6,0	1,5/100	19 200	6 900 000	68%	P. etw. stark
12	0,5	2,0			2,5	14,5	75,5	5,0	2,5/100	18 700	8 500 000	75%	P. etw. stark
20	1,0	2,5			3,0	18,5	71,0	4,0	1/100	18 700	7 850 000	69%	P. stark
28	0,5	1,5	—		2,5	20,0	72,0	3,5	1,5/100	19 100	6 550 000	78%	P. stark

Splenectomiert am 16. 4. Bartonella stets negativ.
Zweimal mit einer Bartonella-positiv-Ratte (Nr. 3 und 9) geimpft (je 2 ccm). Kein Resultat, Blutbild unverändert normal.

Hämogramm Ratte Nr. 17.

Positiv und wieder gesund (Rückfall durch Impfung mit Blut).

Tage nach der Splenec.	Basophi.	Eosinoph.	Neutrophile: Myelozyten	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Stabk.	Neutrophile: Segmentkern	Lymphozyten	Monozyten	Normobl.	Weiße	Erythrozyten	Hb.	D. Tropfen	Bemerkung
Norm.	–	1,0	—		3,5	16,0	77,5	2,0	—	21 600	6 530 000	92%		
1	—	3,5	—	—	4,5	22,0	66,0	4,0	1,5/100	23 600	6 190 000	78%		
2	—	4,0	—		4,0	18,0	71,0	3,0	1,5/100	20 200	5 420 000	75%		
3	0,5	3,5	—	0,5	6,5	24,0	58,0	7,0	2/100	29 600	5 500 000	68%	Positiv	1 1oo Erythrophagen
5	—	1,5	—	2,5	10,5	22,5	57,0	6,0	12/100	30 000	3 500 000	38%	Positiv	3/1oo Erythrophagen
7	—	0,5	—	4,0	14,0	23,5	54,0	4,0	25/100	22 600	1 870 000	27%	Positiv	Perniziöses B.
12	0,5	3,0	—		3,0	18,5	70,5	4,5	14/100	12 400	3 000 000	54%	Negativ	
16	–	2,0	—	—	2,5	13,5	80,0	2,0	2/100	9 433	4 500 000	70%	Negativ	1 mal mit posit. Blut Nr. 16 geimpft
17	–	1,5	—	—	3,0	22,0	70,5	3,0	3/100	12 700	3 600 000	61%	Positiv	Rückfall d. Impf.
18	0,5	3,0	—	—	1,5	14,5	79,0	1,5	1/100	16 330	2 900 000	38%	Positiv	Getötet

Hämogramm Ratte Nr. 4.

Positiv und gestorben.

Tage nach der Splenec.	Basophi.	Eosinoph.	Neutrophile: Myelozyten	Neutrophile: Stabk.	Neutrophile: Jugendliche	Neutrophile: Segmentkern	Lymphozyten	Monozyten	Normobl.	Weiße	Erythrozyten	Hb.	D. Tropfen	Bemerkung
Norm.	—	1,5	—	1,5	—	15,5	79,5	2,0	0,5/100	12 800	8 700 000	95%	P. etw. stark	Negativ
1	—	4,5	—	4,5	—	39,0	47,0	5,0	1,5/100	15 300	6 900 000	82%	P. etw. stark	Negativ
2	—	3,0	—	12,0	2	38,0	37,5	7,5	4/100	19 440	3 200 000	35%	P. stark	Positiv
3	—	0,5	—	14,0	4	63,5	15,0	3,0	9/100	18 200	1 900 000	18%		Perniziöses Blutbild
—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	† Tod im Käfig	

Vor der Entmilzung bekommen 2 ccm positives Blut von Nr. 3. Gesund geblieben, dann entmilzt. Gegen Impfung mit Milz unempfänglich, aber nach der Entmilzung positiv geworden und dann spontan gestorben.

Zusammenfassung.

Wir haben die bekannte Rattenanämie einer Nachprüfung und zwar insbesondere bezüglich ihrer Aetiologie unterzogen. Das Resultat läßt sich dahin zusammenfassen:

1. Die weiße Ratte zeigt normalerweise schon ein stark regeneratives erythrocytäres Blutbild. Polychromasie nach Schilling +++ bis ++++.

2. Durch die Entmilzung tritt die von Lauda inaugurierte Anämie von gleichfalls sehr stark regenerativem Typus auf. Die Anämie erreicht verschieden hohen Grad. Am häufigsten ist die Entwicklung einer sehr schweren Anämie, nur vereinzelt bleibt es bei einer geringgradigen Blutverarmung.

Die Anämie trägt einen sekundären Charakter und unterscheidet sich dadurch von dem ausgeprägten Blutbild der Veruga peruviana. Morphologisch kommt es dagegen zu perniciös-anämischen Veränderungen. Gleichzeitig treten Erythrophagen und Endothelien auf. Im weißen Blutbild kommt es zu einer Leukocytose, häufig mit relativer Lymphocytose und gleichzeitiger Linksverschiebung in verschieden starkem Ausmaß. In derselben Zeit kommt es zu einer Vermehrung der Blutplättchen.

3. Dem Charakter der Anämie entsprechend kommt es zu einer allgemeinen Erkrankung, die, in ihrem Kausalkonnex an die Anämie gebunden, dieser proportional in den meisten Fällen hohen Grad erreicht.

4. Anämie und Krankheitsbild treten allermeistens deutlich unmittelbar nach der Milzexstirpation auf und erreichen in verschieden langer Zeit ihren höchsten Grad.

5. Spontan an der Entmilzung haben wir nur ein Tier verloren, und zwar ebenso wie andere Beobachter kurze Zeit nach Auftreten einer Hämaturie. Die übrigen Tiere erholten sich alle im Verlauf von kürzerer oder längerer Zeit. Der Eintritt der Gesundung trat am raschesten auf bei den Tieren, deren Blutbild während der anämischen Phase die stärksten regeneratorischen Veränderungen aufwiesen.

6. Die Gesundung war gekennzeichnet durch normales Verhalten und körperliche Erholung. Dieser Erholung ging zeitlich und graduell parallel der Wiederausgleich der Anämie und die Rückkehr des weißen Blutbildes zur Norm. In einigen Fällen kommt es zu einer Ueberkompensation im erythropoetischen System, zur Polyglobulie.

7 Mit der Entmilzung und dem sich daran anschließenden Krankheitszustand und der Anämie werden in den roten Blutkörperchen Einschlüsse sichtbar, ähnlich wie sie als Bartonellen von anderen Autoren bei der Veruga peruviana gesehen wurden.

8 .Die zunächst nur spärlichen Einschlüsse vermehren sich mit dem Fortschreiten der Anämie zu ungeheurer Zahl und werden dann sowohl intraerythrocytär als auch als freie Gebilde gefunden. Mit Rückbildung der Anämie und mit Besserung des Allgemeinzustandes kommt es zu einem allmählichen Geringerwerden dieser Einschlüsse, die mit Eintritt der Wiedergesundung vollkommen verschwunden sind.

Entmilzung einerseits, Krankheitsbild, Anämie und Erythrocyteneinschlüsse andererseits stehen demnach in einem engen kausalen Verhältnis.

9. Diese Einschlüsse zeigen weniger die Stäbchenform als mehr diplokokkenartige Bildungen, haben vorwiegend Hantelform, unterscheiden sich sonach morphologisch von der Bartonella bacilliformis der Veruga peruviana. In dieser Eigenart werden sie nur bei der Ratte gefunden, infolgedessen tragen sie mit Recht den ihnen von Mayer gegebenen Namen Bartonella muris ratti.

10. Die Bartonella muris ratti ist bei jeder Färbung, vor allem aber im dicken Tropfen sichtbar. In der Vitalfärbung zeigt sie Eigenbewegung, sodaß ihr Charakter als Lebewesen erwiesen ist.

11. Ihr Auftreten nach der Entmilzung und ihr Verhalten während der Erkrankung der Ratte spricht dafür, daß diese Bartonella als Ursache der Anämie zu gelten hat.

12. Die Bartonella muris ratti tritt nur bei entmilzten Ratten auf. Sie besitzt keine sehr große Giftigkeit, da die Tiere bei guter Pflege wieder gesunden.

Von 13 entmilzten Ratten wurden 11 durch die Entmilzung positiv, davon starb 1 spontan an der Infektion, 4 wurden zu Kulturzwecken getötet. 6 Tiere heilten aus. 2 Tiere blieben

gesund, d. h. negativ. 7 nicht entmilzte Tiere blieben sämtlich negativ.

13. Die Pathogenität der Bartonella muris ratti ist erwiesen, doch sind Tiere, die eine vollkommene natürliche Immunität besitzen, für sie unempfänglich (Tier Nr. 1 und 19).

14. Die Infektiosität ist durch Kulturen erwiesen, die sich sämtlich hoch infektiös zeigten. Eine Immunität gegen die Bartonellen durch einmal durchgemachte Infektion gibt es bei der Ratte nicht. Von 6 ausgeheilten Tieren ließen sich 5 durch Blutübertragung und 1 durch Kultur neu- bezw. reinfizieren. Immun gegen Impfung von Blut und Kulturen blieben nur die 2 Ratten, die durch ihr erstmaliges Negativbleiben eine vollkommene natürliche Immunität bewiesen haben.

15. Die Uebertragung auf nicht entmilzte Tiere gelingt für gewöhnlich nicht. Von 7 Tieren mit Milz bleiben 4 mit Bartonellenblut geimpfte Ratten negativ; und von 3 mit Bartonellen-Kultur geimpften Tieren war 1 vorübergehend (also nur wahrscheinlich), 1 sicher positiv geworden, während das 3. negativ blieb. Die Entmilzung spielte also bei dem Infektionsvorgang durch die Bartonella eine wesentliche Rolle. Dies beweist noch das Verhalten des Tieres Nr. 4, das vor der Entmilzung geimpft negativ blieb, nach der Entmilzung positiv wurde und der Infektion erlag.

Die eigenen Untersuchungen berechtigen zu dem Schluß:

Der Erreger der Rattenanämie, die Bartonella muris ratti, unterscheidet sich sehr wesentlich von dem Erreger der Veruga peruviana, der Bartonella bacilliformis.

Die Rattenanämie hat sekundären Charakter gegenüber dem charakteristisch perniciös-anämischen Bild der Carrion'schen Krankheit.

Bartonella muris ratti ist diplokokkenartig-hantelförmig gegenüber der mehr ausgesprochenen Stäbchenform der Bartonella bacilliformis.

Der Erreger der Rattenanämie tritt in viel größerer Zahl auf, dagegen ist er in seiner Giftigkeit viel schwächer.

Beide Bartonellen sind vergleichbar in ihrer engen Beziehung zum roten Blutkörperchen, dessen Zerstörung augenscheinlich ihre Pathogenität bedingt.

Protokoll.

Entmilzte Ratten (einschl. 4):

Ratte 1. Erfolg: gesund (negativ). Verlauf: gesund. Impfung: zweimal mit positivem Blut Nr. 3 und 9, je 2 ccm. Erfolg: gesund (negativ). Bemerkung: immun.

Ratte 2. Erfolg: positiv am dritten Tag — Stark positiv mit schwerer Anämie am 10. Tag. Verlauf: vom 10. Tage ab gesund geworden. Impfung: nach 30 Tagen einmal mit positivem Blut von Ratte Nr. 9. 2 ccm. Erfolg: am 8. Tag tot gefunden. Bemerkung: Rückfall durch Impfung.

Ratte 3. Erfolg: am dritten Tag stark positiv, schwere Anämie. Verlauf: sehr krank, nach dem 3. Tag getötet und Kultur gemacht. Impfung: keine.

Ratte 4 wurde anfangs nicht entmilzt. Erfolg: gesund geblieben; dann entmilzt. Erfolg: positiv; am 2. Tag stark. Schwere Anämie. Verlauf: am 3. Tag tot gefunden. Impfung: vor der Entmilzung wurde mit 2 ccm positivem Blut von Ratte Nr. 3 geimpft. Bemerkung: gegen Impfung mit Milz unempfänglich, nach Entmilzung: positiv.

Ratte 7. Erfolg: am 3. Tage leicht positiv und am 6. Tag stark positiv; schwere Anämie. Rotes Blutbild perniziös. Verlauf: schwer krank und dann wieder gesund geworden. Impfung: einmal mit positivem Blut injiziert mit 2 ccm von Nr. 8. Erfolg: krank, das Tier starb am 3. Tag nach der Injektion mit schwerer Anämie. Bemerkung: Rückfall durch Impfung.

Ratte 8. Erfolg: am 6. Tag leicht positiv. Verlauf: nicht schwer krank und ausgeheilt. Impfung nach dem 3. Monat mit positivem Blut von Nr. 17. Erfolg: positiv, am 6. Tag getötet und Kultur gemacht. Bemerkung: Rückfall durch Impfung.

Ratte 9. Erfolg: am 3. Tag stark positiv. Schwere Anämie. Verlauf: getötet.

Ratte 10. Erfolg: leicht positiv. Verlauf: ausgeheilt. Impfung: nach 4 Monaten 1½ ccm positives Blut von Ratte Nr. 13 injiziert. Erfolg: nach dem 3. Tag positiv, am nächsten Tag tot gefunden. Anämie. Bemerkung: Rückfall durch Impfung.

Ratte 11. Erfolg: am 3. Tag nach der Entmilzung leicht positiv. Verlauf: ausgeheilt. Impfung: nach dem 3. Monat 2,5 ccm Blutkultur injiziert ins Peritoneum. Erfolg: stark positiv, schwere Anämie, am 6. Tag früh tot gefunden. Bemerkung: Rückfall durch Impfung mit Kultur.

Ratte 13. Erfolg: stark positiv und schwere Anämie am 3. Tag. Verlauf: am 6. Tag getötet.

Ratte 16. Erfollg: am 6. Tag stark positiv. Verlauf: getötet.

Ratte 17. Erfolg: am 3. Tag stark positiv. Verlauf: krank; nach 12 Tagen ausgeheilt. Impfung: wurde einmal mit positivem Blut von Ratte 16 injiziert. Erfolg: nach 5 Tagen positiv, getötet und Kulturen gemacht. Bemerkung: Rückfall durch Impfung.

Ratte 19. Erfolg: gesund (negativ). Verlauf: gesund. Impfung: einmal mit positivem Blut von Ratte Nr. 16 injiziert. Erfolg: gesund. Bemerkung: immun.

Nicht entmilzte Tiere.

Ratte 5. Impfung: zweimal mit positivem Blut, Nr. 3 und Nr. 9, je 2 ccm in längerem Abstand. Erfolg: 1. Injektion: Bartonellen negativ. Aber nach der 2. Einspritzung Bartonellen positiv. Bemerkung: gegen 1. Einspritzung immun; gegen 2. Einspritzung positiv (?).

Ratte 6. Impfung: einmal mit positivem Blut von Nr. 13. Erfolg: gesund. Bemerkung: immun.

Ratte 12. Impfung: einmal mit positivem Blut von Nr. 17, 2 ccm injiziert. Erfolg: gesund. Bemerkung: immun.

Ratte 14. Impfung: mit 2 ccm Kultur von Ratte Nr. 13 injiziert. Erfolg: stark positiv, nach 48 Stunden tot gefunden. Bemerkung: durch Kultur infiziert.

Ratte 15. Impfung: bekam 2,5 ccm Blutkultur in Kochsalzlösung. Mikroskopisch Bartonella und Kokken nachweisbar. Erfolg: Aussehen gesund, aber mikroskopische Untersuchung ihres Blutes: Bartonellen; ausgeheilt. Bemerkung: durch Kultur infiziert (Mischinfektion?).

Ratte 18. Impfung wurde mit 2 ccm Kultur aus Blut von Ratte Nr. 13 zweimal injiziert. Erfolg: gesund geblieben. Bemerkung: immun gegen Kultur.

Zum Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht verfehlen, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. His und Herrn Prof. Dr. Viktor Schilling für die vielfache, liebenswürdige Anregung und wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen gehorsamsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis

1. Asher u. Dubois: Biochem. Zeitschr. Bd. 82, S. 141, 1917.
2. Asher u. Grossenbacher: Biochem. Zeitschr. Bd. 17, S. 78, 1909.
3. — Biochem. Zeitschr. Bd. 17, S. 79, 1909.
4. Asher u. Vogel: Biochem. Zeitschr. Bd. 18, S. 386, 1912,
5. Asher u. Sollberger: Biochem. Zeitschr. Bd. 55, 1913.
6. Aszodi u. Zoltan: Biochem. Zeitschr. Bd. 162, S. 152, 1925.
7. Beset u. Schmidt: The pathology of the blood in Verruga Meeting of the british med. Assoc. 23—30. Juli 1909 ref. Brit. Med. Journ. 18. Sept. 1909.
8. Borchardt: Klin. Wochenschr. H. 9, 1927.
9. Biffi: Sobre las hemoglutininas de la sangre humana y hematología de la enfermedad de Carrión. Bol. Acad. Nacion. de Med. Lima 7. Marzo 1903 Nr. 2.
10. Bittner: Fol. hämat. Bd. 15, 1913.
11. Bizzozero u. Salviolo: Zit. nach Freytag.
12. Caelius Aurelianus: Morb chron. Lib. III., Cap. IV., pag. 453, Amman.
13. Carpenter: Arch. of pediater. 37, S. 425, 1920.
14. Domagk: Virch. Arch. f. Path. und Anat, und Physiol. Bd. 249, S. 83, 1924.
15. Donoff: Biochem. Zeitschr. Bd. 87 S. 359, 1918.
16. Gabbi: Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 19, 1896.
17. Grassenbacher: Zit. im Lehrbuch d. Physiol. d. Menschen von R. Tigerstedt, Cap. XI, S. 464, 1923.
18. Hanke: Zentr. Bl. f. Chir. Bd. 48, S. 1156, 1921.
19. Heinrich, K.: Die Krankh. d. Milz, S. 286, 1847.
20. Hirschfeld: Therapie der Gegenwart 1913.
21. Huber Berlin klin. Wochenschr. Nr. 47, 1913.
22. Kikuth: Klin. Wochenschr. H. 9, S. 406, 1927.
23. Klieneberger u. Carl: Blut u. Morph. der Laboratoriumstiere, 1912.
24. Koda Chu und Asher: Biochem. Zeitschr. Bd. 122, S. 154, 1912.
25. Kreuter: Arch. f. klin. Chir. Bd, 106, 1915.

26. Kurloff: Nothnageli Handbuch, Bd. 8, S. 56, 1898.
27. Lauda: Virchow Archiv f. Path. Anat. u. Physiol. Bd. 258, H. 3, S. 533, 1925.
28. — Ebenda, S. 529, 1925.
29. Lepehne: Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 64, S. 54, 1918,
30. Lubarsch: Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. Bd. 1,
31. Malassez u. Picard: Zit. nach Freytag.
32. Mappus: De lienosis pag. 55 saq.
33. Masserli: Biochem. Zeitschr. Bd. 97, S. 40, 1919,
34. Mayer, M.: Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 25 Beih. 1—3. 1921.
35. — Zentr. Bl. f. Bakt. u. Parasitk. u. Infekt. Krankh. Bd. 56, Orig. S. 309, 1910.
36. Mayer, M. Bordhardt u. Kikuth: Klin. Wochenschrift H. 13. S. 558, 1926.
37. — Klin. Wochenschrift, H. 9, 1927.
38. Noguchi: Berl. klin. Wochenschr. 1912.
39. Port: Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 73, 1913.
40. Quitenbaum: Comentat de splenis hypertrophia et historia exstirpation splenis hypertrophie. Rostock, 4, 1836.
41. Schidde: In Aschoff's Lehrbuch d. pathol. Anat. Bd. II, S. 142, 1923.
42. Schilling, V.: Vorlesung über Blutkrankheit u. Diagnostik.
43. — Das Blutbild u. seine klin. Verwertung, S. 19, 1924.
44. — Das Blutbild u. seine klinische Verwertung S. 30, 1924.
45. Ebenda, S. 14, 1924.
46. Schilling u. Mitarbeiter: Das Hämogramm in der Poliklinik.
a) V Schilling: Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 99, H. 1, 1924.
b) — Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 98, 1924.
47. Streuli, H.: Biochem. Zeitschr. Bd. 87, S. 359, 1918.
48. Sumi, K.: Fol. Häm. XXXI. S. 73, 1925,
49. Tauber: Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. Bd. 46, S. 29.
50. Tigerstedt, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen, Leipzig, Cap. XI. S. 464, 1923.
51. Vulpius: , Beitr. z. klin. Chir. H. II. S. 3, 1894.
52. Weinert: Bruns Beitr. f. klin. Chir. 130, 1924,

Lebenslauf.

Ich, Antonio San Martín, Sohn des verstorbenen Ingenieurs Antonio San Martín, und seiner Ehefrau Doña Matilde Cabanillas de San Martín, wurde am 31. Dezember 1898 in Trujillo, Perû, geboren.

Ich besuchte die Volksschule und das Gymnasium im „Instituto Moderno" in Trujillo, das zum „Colegio National de San Juan" gehört, in den Jahren 1907 bis Ende 1916.

Nach abgelegten und bestandenen Prüfungen wurde ich im März 1917 an der Universität „Major de San Marcos" in Lima, Hauptstadt Perus, immatriculiert.

Ich studierte daselbst vier Semester Naturwissieschaft (1917—1918); nach abgelegter Prüfung wurde ich zum Studium der Medizin an der medizinischen Fakultät der genannten Universität in Lima zugelassen und studierte Medizin von 1919—1921.

Vom Mai 1921 bis Januar 1922 wurde ich als „Inspector General", Assistent in der Zeit der furchtbaren Epidemien: der Pest und des Gelbfiebers beschäftigt, die damals die Stadt Trujillo heimsuchten.

Vom Januar 1922 bis Mai 1922 arbeitete ich als zweiter Assistent am „Hospital General de Belén" in Trujillo.

Am 6. Mai 1922 verließ ich Perú und begab mich nach Deutschland, um daselbst mein Studium zu Ende zu bringen.

Ich wurde am 28. Oktober 1922 an der hamburgischen Universität immatrikuliert, studierte daselbst ein Semester, (Winter) und hörte die Vorlesungen der Professoren: Mällendorf, Bordersen, Füllenborn, M. Mayer und Mühleus und begab mich dann nach Leipzig, wo ich an der dortigen Universität am 21. April 1923 immatrikuliert wurde. Ich studierte daselbst zwei Semester (Sommer und Winter), bis Februar 1924.

Ich hörte in Leipzig die Professoren: Held, Spalteholz, Thomas, Schulze, Mauersberger, Jacobshagen.

Am 14. März begab ich mich nach Berlin und wurde am 12. Mai 1924 in der Friedrich-Wilhelms-Universität immatrikuliert. Innerhalb von fünf Semestern habe ich die Vorlesungen der Professoren: Lubarsch, Bier, F. Kraus, E. Bumm†, Czerny, Goldscheider, Krückmann, M. Hahn, Hildebrand†, Arnd†, von Eicken, Klapp, Bonhoefer, Franz†, Kopsch, Stöckel, V. Schilling, Westenhöfer†, Baetzner, Schäfer, Heymann, Joachimoglu, Gohrbandt, Strauch, M. Kretschmer, Wätjen, Bracht, und Michaelis gehört.